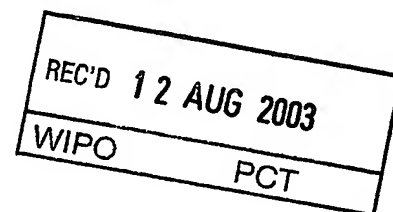




Rec'd PCT/PTO 31 JAN 2005

PCT/CH 03 / 00 52 3 #2

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



### Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

### Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

### Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 30. Juli 2003

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni

**Patentgesuch Nr. 2002 1357/02**

**HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)**

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

**Titel:**

Pharmazeutische Formulierung und Verwendung derselben zur Behandlung von Innenohrerkrankungen.

**Patentbewerber:**

Phafag Aktiengesellschaft  
Gewerbeweg 143  
9486 Schaanwald  
LI-Liechtenstein

**Vertreter:**

Riederer Hasler & Partner Patentanwälte AG  
Kappelestrasse 634  
9492 Eschen  
LI-Liechtenstein

**Anmeldedatum:** 31.07.2002

**Voraussichtliche Klassen:** A61K, A61P, C07D

31.07.02

- 1 -

81-8393

## Pharmazeutische Formulierung und Verwendung derselben zur Behandlung von Innenohrerkrankungen

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung sowie die Verwendung der Formulierung zur Behandlung insbesondere von Innenohrerkrankungen.

5

Chinoxalin-2-on-Derivate sind als pharmazeutisch wirksame Verbindungen bereits seit den 60-iger oder frühen 70-iger Jahren bekannt. Ein prominenter Vertreter der Chinoxalin-2-on-Derivate ist Caroverin (= non-proprietary name), dessen chemisch korrekte Bezeichnung 1-Diethylaminoethyl-3-(p-methoxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on ist.

10

EP-A-0 542 689 offenbart die Verwendung von Chinoxalin-2-on-Derivaten zur Herstellung einer pharmazeutisch wirksamen neuroprotektiven Zusammensetzungen zur Behandlung von Neurotoxizität und funktionellen Störungen des zentralen Nervensystems. Gemäss der EP-A-0 542 689 eignet sich insbesondere Caroverin zur Behandlung des kochleär post-synaptischen Tinnitus.

15 Die beschriebenen, pharmazeutisch wirksamen Chinoxalin-2-on-Derivate sollen sowohl oral, rektal oder parenteral verabreicht werden können. In einer klinischen Studie wurde zur Behandlung des kochleär post-synaptischen Tinnitus den Patienten zwischen 70 und 160 mg Caroverin, gelöst in 100 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, intravenös verabreicht.

20 In der WO99/66931 ist die Verwendung von Chinoxalin-Derivaten zur Behandlung von durch freie Radikale des Sauerstoff-Zellmetabolismus hervorgerufenen Erkrankungen, zur Stimulation des Nervenzellenwachstums, zur Antagonisierung von Glutamatrezeptoren etc. vorgeschlagen. Gemäss WO99/66931 können die erwähnten Chinoxalin-Derivate in jeder bekannten Formulierung verabreicht werden und insbesondere oral, transdermal, topisch und parenteral, wobei jedoch die

25 intravenöse Verabreichung bevorzugt ist. Beschrieben ist auch eine topische Anwendung von Caroverin in Form einer Salbe zur Linderung von Sonnenschäden sowie durch Oxidation hervorgerufene Hautrötungen. Bei der vorerwähnten Indikation handelt es sich um eine oberflächliche und lokale Anwendung der Wirksubstanz, welche zur Wirkungsentfaltung nicht notwendigerweise in die Blutbahn gelangen muss. Bei den in der WO99/66931 erwähnten

30 Anwendungsbeispielen wurde Caroverin den Patienten durchwegs in relativ hohen Dosen ein- oder mehrmals intravenös verabreicht. Die Mengen reichten von 160 mg bis ca. 1000 mg täglich. Bei vielen Indikationen war die Wirkung von Caroverin stark konzentrationsabhängig und erst bei

hohen Dosen zufriedenstellend. Beispielsweise war zur Erzielung einer neuroregenerativen Wirkung eine Verabreichung von erhöhten Dosen von Caroverin nötig.

Angesichts der erforderlichen sehr hohen Dosierungen zog der Fachmann eine transdermale

5 Verabreichung von Caroverin bisher nicht in Betracht, da mittels transdermaler Verabreichung bekanntermassen nur relativ geringe Wirkstoffmengen in die Blutbahn gebracht werden können. Versuche der Erfinder zeigten zudem, dass Caroverin nur eine geringe Permeation durch die Haut aufweist.

10 Neue Untersuchungen der Erfinder haben zudem gezeigt, dass Caroverin nicht für die Behandlung aller Tinnitusarten geeignet ist. Neben dem kochleär post-synaptischen Tinnitus, welcher gemäss EP 0 542 689 mittels Infusion von Caroverin behandelbar ist, konnte ein muskulärer Tinnitus (auch myognatischer Tinnitus genannt) identifiziert werden, welcher auf die intravenöse Verabreichung von Caroverin nicht ansprach. Der muskuläre oder myognatische Tinnitus ist dadurch

15 charakterisiert, dass durch Anspannung der Kaumuskulatur die Symptome des Tinnitus in ihrer Intensität und Frequenz verändert werden können. Der myognatische Tinnitus kann weitgehend zum Verschwinden gebracht werden, wenn mittels eines operativen Eingriffes die Sehnenansätze der Mittelohrmuskel an der Gehörknöchelchenkette durchtrennt werden (Tenotomie). Der genaue Mechanismus dieses Effektes ist noch nicht geklärt.

20

Morbus Menière ist eine nach dem gleichnamigen französischen Arzt benannte, relativ selten auftretende Krankheit, welche sich durch Drehschwindel, Ohrensausen und Schallempfindungsschwerhörigkeit äussert. Die Krankheit tritt anfallsweise auf und ist meist begleitet von starker Übelkeit und Erbrechen. Im Zeitverlauf stellt sich meist ein pankochleärer

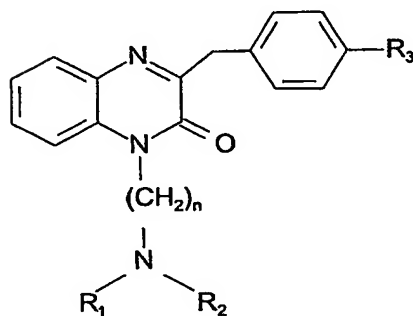
25 Hörverlust ein. Derzeit propagierte medizinische Therapien des Morbus Menière sind höchst unbefriedigend.

Es ist deshalb Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein verbessertes pharmazeutisches Präparat oder eine Formulierung zur Behandlung, insbesondere von Innenohrerkrankungen, bereitzustellen.

30 Ziel ist es, eine verbesserte Formulierung zur Verfügung zu stellen, die auch durch den Patienten selbst verabreicht werden kann. Noch ein Ziel ist es, ein Arzneimittel und/oder eine pharmazcutische Formulierung zur Behandlung auch des sogenannten muskulären oder

myognatischen Tinnitus, der Morbus Ménière, des labyrinthären Schwindels und Hörstörungen, insbesondere solche mit Wortverständlichkeitsstörungen bereitzustellen.

- 5 Erfindungsgemäss wird das Ziel erreicht durch eine pharmazeutische Formulierung, insbesondere zur transtympanalen oder intra-transtympanalen Verabreichung, enthaltend eine Chinoxalin-2-on-Verbindung der Formel



- 10 worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, oder R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;  
R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und  
n=1,2 oder 3,  
weiter enthaltend
- 15 eine wirksame Menge eines bezüglich der erwähnten Chinoxalin-2-on- Verbindungen als Permeationsbeschleuniger wirkenden Verbindung; sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Carrier oder Lösungsmittel. Zur Überraschung der Erfinder stellte sich heraus, dass mit Hilfe eines geeigneten Permeationsbeschleunigers resp. -verstärkers eine Formulierung
- 20 gefunden werden konnte, welche transtympanal verabreicht werden kann und dabei bereits niedrige Dosen höchst wirksam sind. Dieses Ergebnis war vollkommen unerwartet, da bei den bisher vorgeschlagenen Indikationen die Chinoxalin-2-on-Derivate jeweils in relativ hohen Dosen intravenös verabreicht werden mussten. Es konnte daher nicht erwartet werden, dass die Chinoxalin-2-on-Derivate in Verbindung mit einem geeigneten Permeationsbeschleuniger bereits bei viel geringeren Dosen wirksam sind.

25

Als besonders wirksam sind Chinoxalin-2-on-Derivate, worin R1 und R2 eine Ethyl-Gruppe, n=2 und R3 eine Methoxy-Gruppe sind, sodass das Molekül 1-Diethylaminoethyl-3-(p-methoxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on (non proprietary name: Caroverin) oder ein

pharmazeutisch verträgliches Salz ist. Weiter zeigen auch Chinoxalin-2-on-Derivate Wirkung, bei welchen R1 und R2 eine Ethyl-Gruppe, n=2 und R3 eine Hydroxy-Gruppe sind, sodass das Molekül 1-Diethylaminoethyl-3-(p-hydroxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ist.

5

Vorteilhaft ist als Permeationsbeschleuniger wenigstens eine der nachfolgend genannten Verbindungen in der Formulierung enthalten: Dimethylsulfoxid, Monoglycerid, Ethyl- oder Methylpalmitinsäureester, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäurealkohole, substituiert Dialkylfettsäuren mit 8 bis 14 C-Atomen, N-Methylpyrrolidonm, Oleinsäure, Propylenglykol,

- 10 Diethylenglykol, Monoalkyläther oder Carboxymethyläther von Polyethylenglykol. Propylenglykolfettsäureester, Laurylacetat, N,N-Dialkyl Lauramid, Histamin, Dialkylauramid/Dimethylformamid-Mischung, Dimethylacetamid, N,N-Diethyl-m-toluamid, Ethylenglykolmonomethylether, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Propylenglykol und Oelsäure oder Oleylalkohol, 2-Pyrrolidon und Dimethylformamid, Laurinsäure, Linolsäure,
- 15 Lauryllactat, Natriumoleat, Glycerinmonooleat, Harnstoff, 1-Bisabolol. Denkbar ist auch, eine Kombination von 2 oder mehreren Permeationsbeschleunigern einzusetzen.

- In einer bevorzugten Formulierung ist als Permeationsbeschleuniger wenigstens Dimethylsulfoxid eingesetzt. Es hat sich gezeigt, dass Dimethylsulfoxid ein gutes Lösungsmittel und
- 20 überraschenderweise ein guter Permeationsbeschleuniger für Chinoxalin-2-on-Derivate und insbesondere Caroverin ist. Weiter kann Dimethylsulfoxid in relativ hohen Konzentrationen eingesetzt werden. Der gewichtsmässige Anteil von Dimethylsulfoxid in der Formulierung beträgt vorzugsweise zwischen 5 und 50%, kann jedoch auch höher sein. Vorteilhaft enthält die Formulierung in Kombination mit Dimethylsulfoxid wenigstens einen weiteren, zweiten
- 25 Permeationsbeschleuniger. Dieser kann ein Mitglied der oben genannten Gruppe von Permeationsbeschleunigern sein. Durch den Einsatz wenigstens eines weiteren Permeationsbeschleunigers kann der gewichtsmässige Anteil von Dimethylsulfoxid entsprechend kleiner sein. Es besteht daher weniger die Gefahr, dass es bei der Anwendung der Formulierung zu Irritationen der Haut kommt. Vorzugsweise ist ein zweiter Permeationsbeschleuniger eine
- 30 Glykolverbindung, beispielsweise eine Ethylen- und oder Propylenglykol-Verbindung.

Vorteilhaft liegt das gewichtsmässige Verhältnis von Chinoxalin-2-on-Derivat und Permeationsbeschleuniger zwischen 1:2 und 1:500, vorzugsweise zwischen 1: 20 und 1:100. Als

31.07.02

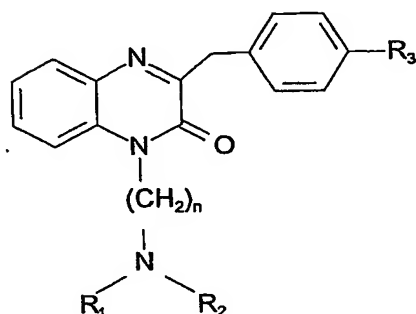
- 5 -

81-8393

Lösungsmittel kann beispielsweise Glycerin oder eine andere physiologisch unbedenkliche Verbindung wie Wasser eingesetzt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung eines Chinoxalin-2-on-Derivats der Formel

5



- 10 worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, oder R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;  
 R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und  
 n=1,2 oder 3,  
 sowie einer wirksamen Menge eines bezüglich der erwähnten Chinoxalin-2-on-Derivate als Permeationsbeschleuniger wirkenden Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen durch  
 15 das Trommelfell (tympanalen) verabreichbaren Formulierung zur Behandlung von Innenohrerkrankungen. Vorzugsweise wird in der Formulierung Caroverin oder eine Salzverbindung von Caroverin eingesetzt. Salzverbindungen haben den Vorteil einer besseren Löslichkeit in diversen Lösungsmitteln.
- 20 Weiter ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung eine Verwendung gemäss den Ansprüchen 26 bis 33 für die bisher nicht bekannten Indikationen wie Behandlung des myognatischen Tinnitus, der Morbus Ménière, des labyrinthären Schwindels sowie von Sprachdiskriminationsstörungen im Zusammenhang mit Hörstörungen. Für diese Indikationen können die Chinoxalin-2-on-Derivate allein gemäss einer der bekannten Applikationsformen eingesetzt werden. Vorzugsweise werden  
 25 die Chinoxalin-2-on-Derivate in einer Formulierung mit einem Permeationsbeschleuniger verabreicht.

Die erfindungsgemässe Formulierung wird vorzugsweise flüssig eingesetzt. Es sind sowohl nicht-wässrige als auch wässrige Formulierungen möglich. Von Bedeutung ist, dass die Viskosität der Formulierungen zwischen 5000 und 25000 mPas (milli Pascal Sekunden), vorzugsweise zwischen 15000 und 20000 mPas liegt, damit eine länger anhaltende Wirkstoffangabe ins Innenohr erreicht wird. Der gewichtsmässige Anteil des Chinoxalin-2-on-Derivats liegt vorzugsweise zwischen ungefähr 0.5% und 12%.

Die Behandlung eines Patienten geschieht wie folgt: Ein saugfähiges Material, z.B. ein Docht von ca. 22 mm Durchmesser und 2 bis 3 cm Länge wird mit der wirkstoffhaltigen Lösung getränkt. Der getränkte Docht wird dann soweit ins Ohr eingeführt, dass er am Trommelfell anliegt. Je nach Konzentration der eingesetzten Lösung dauert die Therapie zwischen 3 und 24 Stunden. Anschliessend wird je nach Krankheitszustand durch die weitere Zugabe einer bestimmten Anzahl von Tropfen der Wirkstofflösung, z.B. 3-4 Tropfen jeden 2. Tag, weiterbehandelt.

Alternativ kann die Formulierung auch intra-transtympanal verabreicht werden. Bei dieser Verabreichungsform von Wirksubstanzen wird eine Kanüle oder ein Drainageröhrchen, welches direkt in das Mittelohr reicht, eingesetzt und die Wirksubstanzen durch das Drainageröhrchen verabreicht.

#### Formulierungsbeispiele:

Nachfolgend sind 3 Beispiele für nicht-wässrige Formulierungen angegeben:

##### 1. Beispiel

0.5% Caroverin  
20% Dimethylsulfoxid  
30% Polypropylenglykol  
50% Glycerin

##### 2. Beispiel

0.5% Caroverin  
20% Dimethylsulfoxid  
30% Polypropylenglykol  
50% Gel

##### 3. Beispiel

10 % Caroverin Hydrochlorid  
20% Dimethylsulfoxid  
30% Polypropylenglykol  
40% Glycerin



Die Viskosität der verschiedenen Versuchslösungen (Formulierungen) liegt vorzugsweise zwischen 5000 und 25000 mPas, vorzugsweise zwischen 15000 - 20000 mPas.

- 5 Nachfolgend ist ein Beispiel einer wässrigen Formulierung mit einem Verdickungsmittel wiedergegeben:

4. Beispiel

Caroverinhydrochlorid 1%

Dimethylsulfoxid 20 %

Propylenglykol 30 %

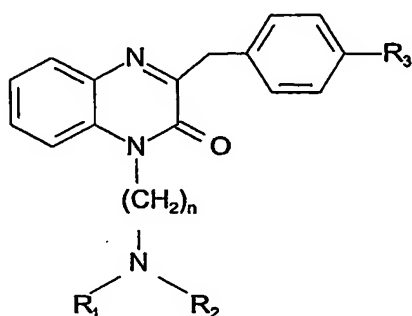
Wasser 48 %

Verdickungsmittel 1 % (PVM/MA Decadiene Crosspolymer)

- 10 Die Viskosität der Lösung wird durch Zugabe eines Verdickungsmittels vorzugsweise erhöht, damit nach dem Eintropfen der Lösung in den äusseren Gehörgang die Lösung möglichst lange am Trommelfell haften bleibt und nicht wieder herausläuft. Durch die gute Haftung der Formulierung am Trommelfell wird eine lang andauernde Wirkstoffabgabe ins Innenohr bewirkt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung, insbesondere zur transtympanalen oder intra-transtympanalen Verabreichung, enthaltend eine Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel



5

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;

R<sub>3</sub> ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Halogen; und

10

n=1,2 oder 3,

oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Derivate,

weiter enthaltend

eine wirksame Menge eines bezüglich der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindung als

Permeationsbeschleuniger wirkenden Verbindung; sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Carrier oder ein Lösungsmittel.

15

2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> eine Ethyl-Gruppe; n=2 und R<sub>3</sub> eine Methoxy-Gruppe sind, sodass das Molekül 1-Diethylaminoethyl-3-(p-methoxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on (INN: Caroverin) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz ist.

20

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> eine Ethyl-Gruppe, n=2 und R<sub>3</sub> eine Hydroxy-Gruppe sind, sodass das Molekül 1-Diethylaminoethyl-3-(p-hydroxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ist.

25

4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Permeationsbeschleuniger wenigstens eine der nachfolgend genannten Verbindungen enthalten ist:

Dimethylsulfoxid, Monoglycerid, Ethyl- oder Methylpalmitinsäureester, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäurealkohole, substituierte Dialkylfettsäuren mit 8 bis 14 C-Atomen, N-Methylpyrrolidon, N-Methyl-2-pyrrolidon, Oleinsäure, Propylenglykol, Diethylenglykol, Monoalkyläther oder Carboxymethyläther von Polyethylenglykol.

- 5 Propylenglykolfettsäureester, Laurylacetat, N,N-Dialkyl Lauramid, Dialkylauramid - Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N,N-Diethyl-m-toluamid, Histamin, Ethylenglykolmonomethylether, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Propylenglykol und Oelsäure oder Oleylalkohol, 2-Pyrrolidon und Dimethylformamid, Laurinsäure, Linolsäure, Lauryllactat, Natriumoleat, Glycerinmonooleat, Harnstoff, 1-Bisabolol.

10

5. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Permeationsbeschleuniger wenigstens Dimethylsulfoxid enthalten ist.

15

6. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der gewichtsmässige Anteil von Dimethylsulfoxid in der Formulierung zwischen 5 und 50% liegt.

20

7. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in Kombination mit Dimethylsulfoxid wenigstens ein weiterer zweiter Permeationsbeschleuniger enthalten ist.

8. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Permeationsbeschleuniger eine Glykolverbindung ist.

25

9. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Permeationsbeschleuniger Ethylen- und oder Propylenglykol ist.

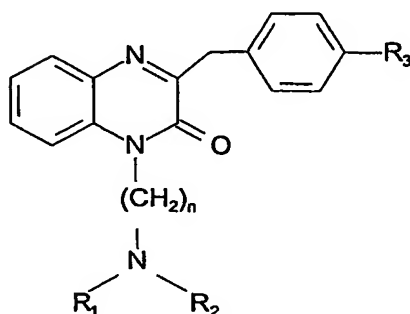
30

10. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das gewichtsmässige Verhältnis von Chinoxalin-2-on-Derivat und Permeationsbeschleuniger zwischen 1:2 und 1:500, vorzugsweise zwischen 1:20 und 1:100 liegt.

11. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Glycerin und/oder Wasser eingesetzt ist.

12. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Viskosität der Formulierung zwischen 5000 und 25000 mPas, vorzugsweise zwischen 15000 und 20000 mPas liegt.

- 5 13. Verwendung einer Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel



- 10 worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, oder R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;  
R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und  
n=1,2 oder 3,  
oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindungen,  
sowie einer wirksamen Menge eines bezüglich der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindungen  
15 als Permeationsbeschleuniger wirkenden Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur transtympanalen oder intra-transtympanalen Verabreichung.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R1 und R2 eine Ethyl-Gruppe, n=2 und R3 eine Methoxy-Gruppe sind, sodass das Molekül 1-Diethylaminoethyl-3-(p-methoxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on (INN: Caroverin) oder ein pharmazeutisch  
20 verträgliches Salz ist.

15. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, worin R1 und R2 eine Ethyl-Gruppe, n=2 und R3 eine Hydroxy-Gruppe sind, sodass das Molekül 1-Diethylaminoethyl-3-(p-hydroxybenzyl)-1,2-dihydro-Chinoxalin-2-on oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz  
25 davon ist.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Permeationsbeschleuniger wenigstens Dimethylsulfoxid enthalten ist.
- 5 17. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der gewichtsmässige Anteil von Dimethylsulfoxid in der Formulierung zwischen 5 und 50% liegt.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in Kombination mit Dimethylsulfoxid wenigstens ein weiterer zweiter Permeationsbeschleuniger enthalten ist.
- 10 19. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Permeationsbeschleuniger eine Glykolverbindung ist.
- 15 20. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Permeationsbeschleuniger Ethylen- und oder Propylenglykol ist.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das gewichtsmässige Verhältnis von Chinoxalin-2-on-Derivat und Permeationsbeschleuniger zwischen 1:2 und 1:500, vorzugsweise zwischen 1:20 und 1:100 liegt.
- 20 22. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Glycerin und/oder Wasser eingesetzt ist.
- 25 23. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung flüssig ist und der gewichtsmässige Anteil der Chinoxalin-2-on Verbindung zwischen 0.5% und 12% beträgt.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung entweder als nicht-wässrige oder wässrige Formulierung eingesetzt wird.
- 30 25. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 24 zur Behandlung von Innenohrerkrankungen.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 25 zur Behandlung des muskulären oder myognatischen Tinnitus.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 25 zur Behandlung der Morbus Ménière.

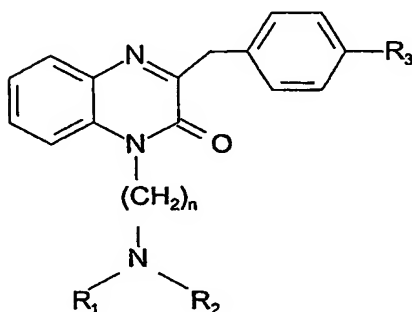
28. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 25 zur Behandlung von Sprachdiskriminationsstörungen, insbesondere solche im Zusammenhang mit Hörstörungen.

5

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 25 zur Behandlung des labyrinthären Schwindels.

30. Verwendung einer Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel

10



worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, oder R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;

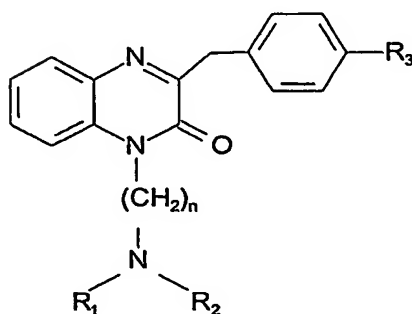
15

R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und n=1,2 oder 3, vorzugsweise von Caroverin,

oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des muskulären oder myognatischen Tinnitus.

20

31. Verwendung einer Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel



worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl, Propyl-, Butyl, oder R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;

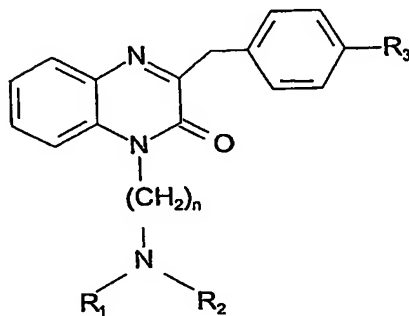
R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und

5 n=1,2 oder 3, vorzugsweise von Caroverin,

oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Morbus Ménière.

### 32. Verwendung einer Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel

10



worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl, Propyl-, Butyl, oder R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;

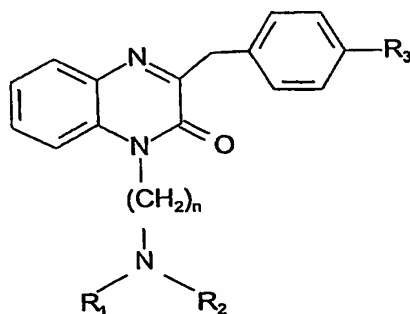
15 R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und

n=1,2 oder 3, vorzugsweise von Caroverin,

oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hörstörungen, insbesondere solche mit Wortverständlichkeitsstörungen.

20

### 33. Verwendung einer Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel



31.07.02

- 14 -

13740

81-8393

- 5      worin R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl, Propyl-, Butyl, oder  
R1 und R2 zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;  
R3 ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Halogen; und  
n=1,2 oder 3, vorzugsweise von Caroverin,  
oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindungen  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des labyrinthären Schwindels.



31.07.02

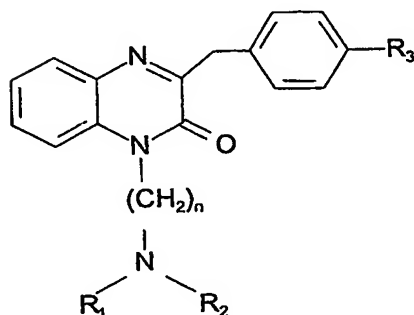
- 15 -

81-8393

Zusammenfassung

Eine neue pharmazeutische Formulierung, insbesondere zur transtympanalen oder intra-transtympanalen Verabreichung, enthält eine Chinoxalin-2-on Verbindung der Formel

5



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl-, Ethyl, Propyl-, Butyl, oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen ein Cycloalkylverbindung sind;

10 R<sub>3</sub> ist Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Halogen; und

n=1,2 oder 3,

oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes der erwähnten Derivate,

und weiter eine wirksame Menge einer bezüglich der erwähnten Chinoxalin-2-on Verbindung als Permeationsbeschleuniger wirkenden Verbindung sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch

15 verträglichen Carrier oder ein Lösungsmittel.